

DOI: 10.5281/zenodo.15055863

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2024

Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2024

Derleme/Review

İnsanlarda Yaşlanmanın Beyin Üzerindeki Etkisi: Kapsamlı Bir İnceleme

The Impact of Aging on the Brain in Humans: A Comprehensive Review

Damla Gündüz¹ , Oya Korkmaz¹ ¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

ÖZ

İnsan beyni duyuşal, motor ve otonom sinir sistemleri aracılığıyla insan vücudunun en üst düzey komuta merkezi olarak hizmet etmektedir. Yaşlanma birçok moleküler ve metabolik olayın içerisinde bulunduğu kompleks bir süreçtir. Bu süreci açıklamaya çalışan birçok teori bulunmaktadır. Bu teoriler tek başına düşünülemez ve birbiriyle bağlantılıdır. Yaşlanma sürecinde, birçok organda fonksiyonel gerileme meydana gelmektedir. Bu süreçte beyinde histolojik, fizyolojik ve moleküler düzeyde değişime maruz kalmaktadır. İnsan beyni yaklaşık olarak üç kiloluk bir organdır ve yaşlanma süreciyle birlikte görülen başlıca morfolojik değişiklikler arasında beyin hacmi kaybı, gri ve beyaz madde atrofisi, kortikal incilme, girifikasyon kaybı ve ventriküler genişleme yer almaktadır. Yaşlanmayla beyinde meydana gelen hücresel, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere özellikle nöron ve glia hücrelerinde gerçekleşen moleküler değişimlerin neden olduğu bildirilmiştir. Beyin yaşlanmasının, büyük bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinen Alzheimer ve Parkinson hastalıkları da dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için en büyük risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle beynin yaşlanma mekanizmasının anlaşılması önemlidir. Bu derlemede yaşlanma sürecinde beyinde meydana gelen histolojik, fizyolojik ve moleküler değişiklikler üzerine odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, beyin, nörodejeneratif değişiklikler.

ABSTRACT

The human brain is an approximately three-pound organ and serves as the ultimate command center of the human body through the sensory, motor and autonomic nervous systems. Aging is a complex process involving many molecular and metabolic events. There are many theories that try to explain this process. These theories cannot be considered in isolation and are interconnected. During the aging process, functional decline occurs in many organs. In this process, the brain is subjected to changes at histological, physiological and molecular levels. The main morphological changes seen with aging include brain volume loss, gray and white matter atrophy, cortical thinning, loss of gyrfication and ventricular enlargement. The cellular, morphological and functional changes that occur in the brain with aging have been reported to be caused by molecular changes, especially in neurons and glia cells. Brain aging is known to be the greatest risk factor for various neurodegenerative diseases, including Alzheimer's and Parkinson's diseases, which are known to be a major public health problem. Therefore, it is important to understand the mechanism of brain aging. This review focuses on the histological, physiological, and molecular changes that occur in the brain during the aging process.

Keywords: Aging, brain, neurodegenerative changes.

Giriş

Beyin duyuşsal, motor ve otonom sinir sistemleri aracılığıyla insan vücudunun en üst düzey komuta merkezidir. Merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi aracılığıyla tüm organları innerve eder ve tüm vücutta sinirsel kontrolü sağlar. Beyin, yüksek oksijen gereksinimi, endojen antioksidanların düşük kapasitesi ve sınırlı rejenerasyon kapasitesi nedeniyle yaşlanma sürecinde en fazla etkilenen organlardan biridir. Yaşlanma sürecinde beyin biyokimyasal, hücrel, yapısal ve işlevsel seviyelerde değişir. Yaşlanma, organizmada ileri düzey fizyolojik değişikliklerle birlikte görülen biyolojik işlevlerde yetersizlik ve metabolik streslere uyum sağlayamama olarak tanımlanmaktadır.¹ Zamana bağlı artan yaşla beraber dokularda ve hücrelerde değişiklikler meydana gelmektedir. Yaşlanmayla birlikte görülen birçok hastalık birey için önemli bir risk teşkil etmektedir. Beyin yaşlanması sadece moleküler ve morfolojik değişikliklerle değil aynı zamanda farklı derecelerde davranışsal ve bilişsel işlev bozukluklarıyla birlikte görülmektedir. Normal yaşlanma sırasında meydana gelen kognitif değişiklikler kısa süreli bellekte düşüş, unutkanlıkta artış, bireylerin yeni bilgiler öğrenmesi için geçen sürenin artması, tepki hızında yavaşlama ve sorunları çözme yeteneğinde düşüş şeklinde belirtilmektedir. Yaşlanmayla birlikte en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklar Alzheimer ve Parkinson hastalığıdır.^{2,3} Yaşlanma sırasında beyin hacminde azalma, gri ve beyaz maddede bozulma, serebral ventriküllerde genişleme veya nöronal hücrelerin küçülmesine bağlı kortikal incelmeye, dendritik dejenerasyon, demiyelinizasyon, metabolik eksiklik, mikroglial aktivasyon ve küçük damar hastalıklarından kaynaklanan beyaz madde lezyonlarının oluşumunda dahil beyinde meydana gelen morfolojik değişiklikler nörogörüntüleme ile gösterilmiştir.⁴

Beynin yaşlanma hızı bireyler arasında farklılık göstermektedir ve yaşa bağlı nörodejenerasyon belirtileri daha çok 50'li yaşlardan sonra ortaya çıkmaktadır. Bireyin yaşamının erken dönemlerinde maruz kaldığı stres, beslenme, sosyoekonomik durum, sigara ve alkol alımı gibi çevresel faktörler yaşamın ilerleyen dönemlerinde bilişsel işlevi etkileyebilir. Genetik risk faktörleri veya çevresel risk maruziyetleri olan kişilerde beyin yaşlanması oranı daha yüksek olabilir. Ayrıca, şiddetli travma veya akut enfeksiyonlara maruz kalma beyin yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Yaşlanmayla birlikte görülen fizyolojik ve morfolojik değişimlerin incelenmesi ilerleyen süreçte meydana gelebilecek nörodejeneratif hastalıkların mekanizmasının anlaşılması ve bunlara terapötik stratejiler geliştirme bakımından önemlidir.¹ Bu derlemede yaşlanma sürecinde beyinde meydana gelen histolojik, fizyolojik ve moleküler değişiklikler üzerine odaklanmaktadır.

Yaşlanma Sürecini Açıklamaya Çalışan Kabul Görmüş Teoriler

Yaşlanma son derece karmaşık, çok faktörlü, fizyolojik, birçok moleküler ve metabolik olayın içerisinde bulunduğu kompleks bir süreçtir. Bu süreci açıklamaya çalışan birçok teori bulunmaktadır.⁵ Bu sürecin anlaşılabilmesi için oluşturulan teoriler tek başına düşünülemez ve birbiriyle bağlantılıdır. Kabul görmüş teoriler arasında evrimsel teori, serbest radikal teorisi, mitokondriyal teori, gen ekspresyonu teorisi, telomer teorisi, enflamasyon teorisi, immün teori ve nöroendokrin teori yer almaktadır (Şekil 1).^{6,7} Bu teoriler aşağıda özetlenmektedir;

Evrimsel teori: Bu teoriye göre yaşlanma, doğal seçimdeki düşüşün bir sonucu olarak görülmektedir.

Serbest radikal teorisi: Yaşa bağlı oksidatif stresin artması, serbest radikallerin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğin yaşlanmaya katkıda bulunduğunun belirtildiği bir teoridir.⁸ Oksijenli solunum gibi çoğunlukla mitokondriyal metabolik reaksiyonlar sonrasında açığa çıkan yan ürünler olan reaktif oksijen türleri (ROT) oksidatif strese yol açan moleküllerdir. ROT'lar proteinler, lipitler, DNA dahil olmak üzere birçok farklı hücrel makromoleküle hasar verebilmektedir. Bununla birlikte, özellikle nöronlar gibi postmitotik hücrelerde, DNA'daki hasar yaşlanma için önem arz etmektedir. Normal yaşlanma esnasında beyinde hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak birçok değişiklik gözlenmektedir. Bu değişikliklerin moleküler temeli tam olarak

bilinmemekle birlikte birçok çalışma bu durumun ROT ve mitokondri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

Mitokondriyal teori: Mitokondrinin hücresel yaşlanmada önemli bir rol üstlendiği rapor edilmiştir. Burada yaşlanmayla birlikte oksidatif stresin mitokondriyal disfonksiyon ve hücre morfolojisinde değişikliklere sebep olduğu belirtilmektedir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) serbest radikallerin saldırısına karşı hassastır ve mtDNA'daki oksidatif hasar seviyelerinin, nükleer DNA'nınkinden birkaç kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir.⁹ Zamanla biriken mitokondriyal DNA mutasyonlarının ve artan ROT miktarının kısır bir döngüye girerek yaşlanma sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir.^{8,10}

Enflamasyon teorisi ve immün teori: Bu teorilere göre yaşlanma süreci, patolojik durumlarda hücresel ve moleküler mekanizmaların geliştirdiği immün yanıtlarla kontrol edilmektedir. Enflamasyon, yaşlanma sürecinin altında yatan mekanizmaların temel taşı olarak kabul edilir. Fizyolojik ve fizyolojik olmayan stres faktörlerine karşı normal bir savunma reaksiyonudur. Oksidatif stresle birlikte görülen ROT ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı üretimi veya kontrolsüz salınımı, enflamatuvar süreçlerde ve doku iltihabında önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlanmayla birlikte enflamatuvar süreç osteoporoz, ateroskleroz, diyabet, kalp hastalıkları ve kanser gibi durumlara katkıda bulunmaktadır.^{11,12} Yaşlanma sürecinde bağışıklık sistemi de stresörlerle yüzleşmek için güçlü bir mekanizmayı temsil eder. Makrofajlar doğuştan gelen bağışıklık, iltihaplanma ve stres arasında var olan kısır döngünün birincil modülatörleridir. Kronik strese bağlı makrofaj aktivasyonunun, yaşlanma sürecine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹³ Ayrıca lenfositlerin yaşlanmaya bağlı sürekli antijenik stresten etkilendiği ve bu durumun da hafıza hücrelerinin artışından ve T hücrelerinin azalmasından sorumlu kronik bir stimülasyona neden olduğu belirtilmektedir.¹⁴

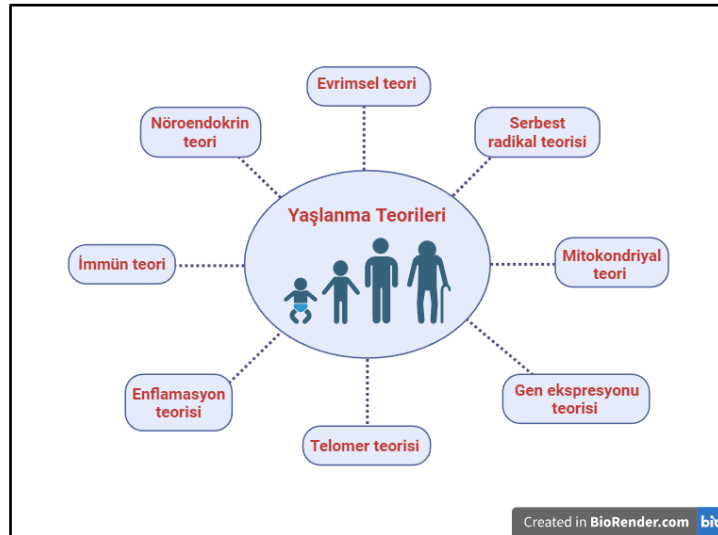
Nöroendokrin teori: Nöroendokrin sistem, çevresel streslere yanıt olarak organizmanın fizyolojisini ve davranışını senkronize etmede çok önemli bir rol oynar. Nöroendokrin sistem, büyüme, üreme, stres ve bazal metabolizmayı düzenlemek için koordineli olarak hareket eden bir hipotalamik-hipofiz-hedef organ (hipotalamik-hipofiz-gonadal, hipotalamik-hipofiz-adrenal, hipotalamik-hipofiz-tiroid) ekseninden oluşmaktadır. Nöroendokrin sistemin işlevini bozan intrinsik faktörler arasında yaşlanma büyük bir öneme sahiptir. Yaşlanmanın nöroendokrin teorisi, yaşla birlikte nöral ve endokrin işlevlerde değişikliklerin meydana geldiğini öne sürmektedir.¹⁵ Nöroendokrin teoriye göre yaşlanmaya, sinir sistemi nöronlarının komutları ve buna karşı hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksın oluşturduğu yanıtlar arasındaki fonksiyonel bozulmaların sebep olduğu rapor edilmiştir. Yaşlı bireylerde, HPA eksenindeki işlev bozukluğu depresyon, bilişsel eksiklikler ve Alzheimer hastalığı gibi durumlara katkıda bulunmaktadır. Ek olarak, HPA disfonksiyonun sarkopeni nedeniyle azalan fiziksel performansla da ilişkilendirildiği belirtilmektedir.¹⁶

Gen ekspresyonu teorisi: Bu teoriye göre yaşla birlikte gen ekspresyonlarındaki değişiklikler vasıtasıyla oluşan genomik kararsızlık ve genetik hasarın yaşam boyunca birikmesi yaşlanma sürecine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca Werner sendromu ve Bloom sendromu gibi erken yaşlanma hastalığıyla ilişkili durumlar, artan DNA hasarı birikimiyle görülmektedir. Normal yaşlanma boyunca insan beyinde farklı şekilde ifade edilen genlerin veya 'transkriptlerin' profillenmesi, yaşamın ilerleyen dönemlerinde aktive olmuş veya bastırılmış görünen biyolojik yollar hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle nöroinflamasyona ve bağışıklık sistemi aktivasyonuna aracılık eden genlerin, yaşlanan beyinde nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklara karşı hassas olduğu ve bunların yaşa bağlı olarak önemli oranda yukarı regüle olduğu belirtilmektedir. Hücresel ve sinaptik etkinlik üzerindeki bir dizi moleküler mekanizmada meydana gelen yaşa bağlı düşüşün, ilerleyen süreçte nörobilişsel gerilemenin altında yatabileceği rapor edilmiştir.^{17,18}

Telomer teorisi: Bu teoriye göre hücresel yaşlanmayı etkileyen en büyük faktör kısalan telomerlerdir. Telomerler, ökaryotik kromozomların uçlarında bulunan özel DNA dizileridir. Heterokromatin yapıda olan telomerler her hücre bölünmesiyle kısalmaktadır ve telomer uzunluğu belli bir seviyeye ulaştığı zaman hücre bölünmesi durmaktadır. Telomeraz enzimi, telomer

sentezinden sorumludur. Telomeraz aktivitesinde özel bir RNA şablonu kullanılarak kromozomların uçlarına telomer tekrarları eklenir. Telomeraz aktivitesi somatik hücrelerde azdır. Gonadal hücrelerde ise somatik hücrelere göre daha fazladır. Ancak yine de telomeraz aktivitesi telomerlerin kısalmasını tamamen engelleyememektedir. Ayrıca kök hücreler ve germ hücrelerinin telomerazı eksprese ettiği, telomer uzunluklarını korudukları bildirilmiştir.¹⁹ Telomerazın, ortalama telomer uzunluğunda net bir kayıp göstermeyen kanser hücrelerinin %85-%95'inde upregülasyon gösterdiği ve böylece hücrelerin yaşlanmadan, süresiz olarak çoğalması için telomer stabilitesini korudukları rapor edilmiştir.^{20,21} İlk bakışta kanser ve yaşlanma birbirine zıt süreçler gibi görünmektedir. Kanser, hücresel bölünme ve aktivitenin anormal bir şekilde artmasının sonucudur, oysa yaşlanma hücredeki fizyolojik olaylarda kayıp ve işlev bozukluğuyla karakterizedir. Ancak yakından bakıldığında hücresel hasar, kanser ve yaşlanmanın ortak kökenini oluşturmaktadır.¹⁸

Telomeraz aktivasyonu ile yaşlanmanın geri döndürülebileceği rapor edilmiştir. Telomer disfonksiyonu, p53 aracılı hücresel büyümenin durmasını, yaşlanmayı ve apoptozu aktive ederek dokularda ilerleyici atrofiyi ve fonksiyonel düşüşü tetiklemektedir. Telomeraz disfonksiyonu olan farelerin erken yaşlanmasında, farelerde telomerazın genetik olarak yeniden etkinleştirilmesi sonucu bu durumun geri döndürülebileceği gösterilmiştir. Bu bakımdan çeşitli gen terapilerinin yaşlanmanın moleküler belirteçlerini iyileştirebileceği umut vaat etmektedir.²² Ayrıca telomerazın sistemik viral transdüksiyonu yoluyla yetişkin vahşi tip farelerde kanser insidansını artırmadan normal fizyolojik yaşlanmayı geciktirilebileceği belirtilmektedir.²³ Beyin fonksiyonlarındaki yaşa bağlı bozulma, DNA hasarının birikimi, nörojenез ve miyelinizasyonda ilerleyici azalma ile ilişkilidir. Merkezi sinir sisteminin faaliyetlerindeki bu düşüşün telomer fonksiyon bozukluğuyla hızlandığı ve kötüleştiği belirtilmektedir.^{24,25} Telomeraz eksikliği olan farelerde, hipokampus ve koku alma soğanlarının fonksiyonlarının etkilendiği, önemli ölçüde kaygı benzeri davranışların ve anormal koku alma duyusunun geliştiği rapor edilmiştir.²⁵ Lökositlerdeki telomer disfonksiyonu sonucunda Alzheimer hastalığı ve demans dahil olmak üzere yaşa bağlı çeşitli nörolojik değişikliklerin gözlemlendiği belirtilmektedir. Ayrıca Alzheimer hastalığında meydana gelen nöron ölümünde telomer hasarının önemli bir rol oynayabileceği de bildirilmiştir.^{26, 27}



Şekil 1. Yaşlanma sürecini açıklayan teoriler

Yaşlanma Sürecinde Beyindeki Histolojik Değişiklikler

Beynin histolojik yapısı gri madde ve beyaz madde olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Gri madde nöronal hücre gövdeleri, dendritler, miyelinsiz aksonlar, çeşitli glial hücreler ve mikroglialardan oluşur. Beyaz madde ise esas olarak sinir liflerini oluşturan miyelinli aksonlar ve miyelini oluşturan oligodendrositler, astrositler ve mikroglialardan oluşur. Yaşlanma sürecinde beyin birçok düzeyde

değişime maruz kalır. Yaşlanmayla birlikte görülen başlıca morfolojik değişiklikler arasında beyin hacmi kaybı, gri ve beyaz madde atrofisi, kortikal incelme, girifikasyon kaybı ve ventriküler genişleme yer alır.^{4,28} Bu histolojik değişiklikler aşağıdaki bölümlerde kısaca özetlenmektedir.

Beyin ağırlığında azalma ve atrofi: Beyin ağırlığının ölçülerek yapıldığı ilk çalışmalarda, insan beyninin ağırlığının çoğunlukla yaşamın ilk 3 yılında arttığı, ergenlik ve genç yetişkinlik döneminde nispeten sabit kaldığı ve daha sonra yaklaşık 45-50 yaşlarında azalmaya başladığı bildirilmiştir.²⁹ Daha sonraki yapılan bazı araştırmalarda beyin ağırlığındaki azalmanın 70 yaşından sonra hızlandığını ve yıllık ağırlık kaybı oranının %2-5 arasında olduğunu göstermiştir.³⁰⁻³² Yaşlanmayla birlikte beyin hacmindeki azalma çok sayıda nörogörüntüleme çalışmalarıyla da ortaya konulmuştur. Hedman ve arkadaşları (2012) 56 boylamsal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmasını karşılaştırmış ve 35 yaşından sonra beyin hacminin yıllık %0,2 oranında azalmaya başladığını, bu azalmanın hızlanarak 60 yaşına gelindiğinde %0,5'e yükseldiğini ve bu yaştan sonra da %0,5'in üzerinde sabit bir kayıp yaşandığını öne sürmüştür.³³ Farklı çalışmalardan elde edilen bu sonuçlar beyin hacminin yaşlanmayla birlikte azaldığını ve beyin atrofisinin ileri yaşlanmayla birlikte hızlandığını göstermektedir.^{4,34} Brody tarafından yapılan ilk çalışmalar, yaşlanmayla birlikte nöronların yaklaşık %50'sinin kaybedildiği sonucuna varmış ve böylece yaşlanmayla birlikte ilerleyen beyin atrofisinin nöron kaybına atfedildiğini öne sürmüştür.³⁵ Ancak Haug, yaşlanma sırasında insan beyninde önemli bir nöron kaybı olmadığını belirtmektedir.³⁶ Nitekim daha sonra yapılan çalışmalar da beyin birçok bölgesindeki nöron sayısının insan ömrü boyunca nispeten sabit kaldığını göstermiştir.³⁷⁻³⁹ Nöronal hacimlerin azalması, nöronal dendritik ve aksonal dallanmadaki azalma, yaşlanmayla birlikte beyin atrofisinin ana nedeni olduğu ileri sürülmüştür.^{32,40}

Gri madde atrofisi: Gri maddenin hacmi yaşlanma sırasında azalır.^{33,34,41,42} Bir boylamsal MRG çalışmasında, yıllık gri madde hacmi düşüş oranının erkeklerde %0,424 olduğu; kadınlarda ise %0,298 olduğu rapor edilmiştir.⁴²

İnsan beyin yüzeyi çoklu giruslar oluşturmak üzere kıvrılarak beyin yüzey alanını artırır. Gri maddenin büyük bir kısmı beyin yüzey alanının yakınında dağılır ve korteksi oluşturur. Bu nedenle, tüm beyin ve gri madde atrofisi kortikal kalınlığı ve giruslaşmayı etkiler. Birçok çalışma yaşlanma sırasında küresel kortikal incelme ve girifikasyon derecelerinde azalma olduğunu göstermiştir.⁴³⁻⁴⁷ Storsve ve arkadaşları (2014) yaşlanma sırasında ortalama kortikal kalınlığın 0,35 mm/yıl oranında azaldığını bildirmiştir. Madan (2021), her on yılda 0,04291'lik bir girifikasyon azalma eğimi belirlemiştir. Beyin atrofisine benzer şekilde, yaşlanma sırasında gri madde atrofisi hücre kaybından ziyade nöronal büzülme ve geniş dendritik gerilemeden kaynaklanmaktadır.^{40,48}

Beyaz madde atrofisi: Beyaz madde hacmi de yaşlanma sırasında azalır, ancak gri maddeye kıyasla daha geç bir başlangıca sahiptir.^{4,34,49} Beyaz madde hacmi erken ve orta yetişkinlik döneminde artmaya devam eder, ancak daha sonra yaşamın ilerleyen dönemlerinde gri madde hacmi kaybından daha hızlı bir şekilde azalmaya başlar ve 70'li yaşlarda yıllık tahmini oran %0,77'dir.^{4,50,51} Ayrıca, difüzyon tensör görüntüleme kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma, beyaz maddenin bütünlüğünün bileşiminde yaşa bağlı düşüş olduğunu göstermiştir.⁵²

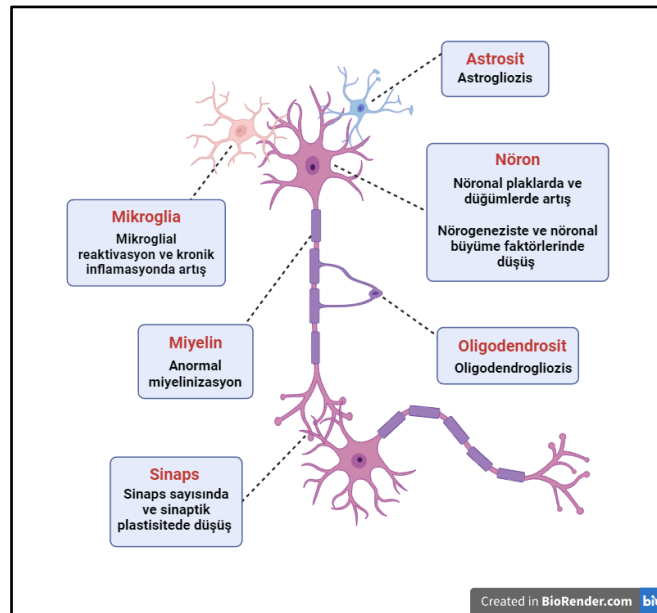
Beyaz maddedeki miyelinli sinir lifleri de normal yaşlanmadan etkilenir ve kompleks değişimler gösterir. Birçok miyelinli sinir lifi kaybolarak beyin bazı bölümlerinde bağlantı kopukluklarına neden olur. Ayrıca, miyelin kılıfını kaybettikten sonra bazı aksonlar, yaşlanma sırasında sayıları artan oligodendrositler tarafından yeniden miyelinlenebilir.⁵³ Bununla birlikte, yeniden miyelinlenen sinir lifleri daha kısa internod segmentine ve daha düşük iletim hızına sahip olabilir ve bu durum sinir liflerinin bütünlüğünü ve işlevini tehlikeye atabilir. Ayrıca, bazı sağlam sinir liflerinin kılıf kalınlığı devam eden oligodendrosit aktivitesi nedeniyle yaşlanmayla birlikte artmaktadır (Şekil 2).⁵⁴

Ventrikül: Beyin ventrikül sistemi, beyin omurilik sıvısının dolaşımı, beyine besin sağlanması ve atıkların beyinden dışarı atılması için gereklidir. Çok sayıda MRG tabanlı çalışma yaşlanmayla birlikte ventrikül genişlemesini tespit etmiştir^{34,48,55}; ventrikül hacmindeki artışın beyin

ve gri maddenin küçülmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır.⁵⁶ Resnick ve arkadaşları (2000) hem boylamsal hem de kesitsel analizler kullanarak ventrikül hacminin 1,3-1,5 cm³/yıl oranında arttığını bulmuştur.⁵⁷

Serebrovasküler değişiklikler: Arteriyel bir ağ beyin yüzeyini kaplar ve kılcal damarlar şeklinde beyin parankimine nüfuz eder. Bu serebrovasküler sistem yaşlanmadan etkilenir. İnsanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmaların çoğu vasküler yoğunluğun yaşla birlikte azaldığını göstermektedir.^{58,59} Ayrıca, beyaz maddeyi besleyen arteriyoller beyin boyunca en uzun seyre sahiptir ve yaşlanma sırasında sıklıkla kıvrımlı hale gelir, ancak bu kıvrımlı arteriyollerin biyolojik anlamı bilinmemektedir.⁶⁰

Nörojeniz: Nörojeniz, nöral kök hücrelerden yeni nöronların üretilmesi sürecidir.⁶⁰ Uygun nörojeniz, nörojeniz nişlerindeki tüm hücrelerden destek gerektirir. Nörojeniz, memeli beyinde koku soğanı, hipokampus ve sub-ventriküler bölgede tanımlanmıştır ve bu bölgelerdeki nöronal ölümü kısmen telafi edebilir.^{60,61} Nörojeniz, yaşa bağlı kök hücre tükenmesi nedeniyle yaşlanmayla birlikte önemli ölçüde bozulur, ancak bu düşüşün ayrıntılı biyolojik önemi henüz belirlenmemiştir (Şekil 2).⁶²⁻⁶⁴



Şekil 2. Beyin yaşlanması sürecinde nöron hücresinde meydana gelen değişiklikler⁷⁸

Yaşlanma Sürecinde Beyindeki Fizyolojik ve Moleküler Değişimler

Yaşlanma sürecinde beyinde meydana gelen hücresel, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere özellikle nöron ve glia hücrelerinde gerçekleşen moleküler değişimlerin neden olduğu rapor edilmiştir.⁶⁵ Bu süreçte protein homeostazında bozulma, nöronların içinde ve etrafında nöronal plakların oluşumu gözlenmektedir. Böylece oluşan plakların nöron kaybına sebep olduğu bildirilmiştir.⁶⁶ Ayrıca mikrogliaların aşırı aktivasyonu sonucunda kronik enflamasyonun arttığı, nöronal büyüme faktörlerinin azaldığı (NGF), nörojenizin olumsuz etkilendiği ve bu durumların beyin yaşlanmasını hızlandırdığı belirtilmektedir (Şekil 3).^{2,3} Yaşlanma sürecinde artmış mikrogliyal reaktiviteyle birlikte inflamatuvar sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF) seviyesindeki artışların, antinflamatuvar sitokin (IL-10, IL-4) seviyesinde azalmanın ve artan kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğinin meydana geldiği gösterilmiştir. KBB'deki sıkı bağlantı proteinlerinin (Okludin-1, ZO-1) ekspresyonundaki yaşa bağlı azalmanın önemli ölçüde KBB geçirgenliğindeki artışa katkıda bulunduğu bildirilmiştir.^{67,68} Ek olarak inflamatuvar sitokinlerin periferik bağışıklık sisteminden, yaşa bağlı artan KBB geçirgenliği nedeniyle beyne eriştiği ve yaşlı beyinde fagositoz yeteneğinin

azalmasına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Mikroglial aktivasyonla birlikte major doku uyumluluğu kompleksi II (MHCII), CD48, CD11b, CD11c, Toll-benzeri reseptörler (TLR), CD86, CD40 ve hücrelerarası adhezyon moleküllerinin (ICAM) ekspresyonunda artış gözlemlendiği bildirilmiştir.⁶⁹⁻⁷³ Ayrıca yaşlanma sürecinde mikroglia hücrelerinde fagositoz fonksiyonunun bozulduğu ve Alzheimer hastalığı olan bireylerin beyindeki mikroglial hücrelerde CD33 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Böylece CD33 inaktivasyonunun Alzheimer hastalığı için terapötik hedefler geliştirmede önemli olabileceği rapor edilmiştir.⁷⁴

Yaşlanma sürecinde oligodendrogliozis ve astrogliozis önemli bir rol oynamaktadır. Oligodendrositlerin artmasıyla birlikte miyelinizasyon artar ancak ortamda bulunan nöronal plakların ve düğümlerin nörotransmitterler vasıtasıyla yapılan nöronal iletimi yavaşlattığı bildirilmiştir (Şekil 2). Bu olayların sonucunda sinaptik plastisitede ve sinaps sayısında azalmanın görüldüğü rapor edilmiştir.⁷⁵ Ayrıca yaşlanmayla artan oligodendrogliozis ve astrogliozisin nöronların miyelinizasyonunu olumsuz etkilediği de belirtilmektedir (Şekil 3).⁷⁶ Yaşlanma sürecinde beyin bileşenlerinde (nöronlar, mikroglia, astrositler ve oligodendrositler) meydana gelen hücrel ve moleküler değişimlerin bilişsel gerileme, zihinsel eksiklikler, uyku bozukluğu ve sirkadiyen disfonksiyon gibi durumlara sebep olduğu bildirilmiştir.⁷⁷ Nöron ve glialardaki fonksiyonel değişikliklere ek olarak yaşlanma sürecinde beyin atrofisinin özellikle prefrontal korteks ve hipokampüste gözlemlendiği belirtilmektedir.⁷⁸ Yaşlanmayla bilişsel gerilemenin kesin mekanizmaları henüz bilinmemekle birlikte, nöronlar ve glial hücreler arasındaki karmaşık iletişimin ilerleyici olarak bozulmasından, beyaz maddedeki miyelinleşme kaybından, aksiyon potansiyeli iletiminin etkinliğinin azalmasından ve nöroinflamasyon gibi süreçlerin kademeli bir işlev kaybına yol açmasından kaynaklandığı bildirilmiştir.⁷⁹

Yaşlanma sırasında miyelin yıkımı ve anormal miyelinizasyon bilişsel gerilemeye katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, yaşlanmayla birlikte miyelin içeriğinde biyokimyasal değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir. Miyelin, %70 lipid ve %30 protein içeriğinden oluşmaktadır. Yaşlanan beyindeki miyelin bileşiminin analizinde, miyelinin lipid içeriğinin özellikle de ana miyelin lipidlerinden biri olan kolesterolün protein içeriğine kıyasla büyük değişiklikler gösterdiği bulunmuş ve bu durumun aksonal iletimin engellenmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir.⁸⁰ Yaşlanmayla görülen miyelin dejenerasyonu, aksonal değişiklikler vasıtasıyla sinir fonksiyonunu olumsuz etkilemektedir. Burada miyelin dejenerasyonu akson boyunca Ranvier boğumlarında iyon kanallarında kayba neden olarak sıçramalı iletimi (saltatorik hareket) bozduğu belirtilmektedir.⁸¹ Mitokondrial disfonksiyon, azalmış ATP seviyesi ve ROT'da meydana gelen artış miyelinizasyonu olumsuz etkilemektedir. Ek olarak ROT'un, miyelinde lipid peroksidasyonunu indükleyerek miyelin homeostazını ve membran bütünlüğünü bozduğu gösterilmiştir.⁸²

Yaşlanmayla birlikte nöron sayısında ve nöron hücrelerinin özelliklerinde değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Burada soma boyutunda azalma, dendrit sayısının azalması ve dentritik spinalarda kayıp, sinaps kaybı, nörotransmitter seviyesinde ve nörotransmitterlere verilen yanıtların değiştiği belirtilmektedir.^{83,84} Ayrıca beyaz maddede aksonların şişmesi ve mitokondrilerin uzaması dahil olmak üzere aksonal dejenerasyonun özelliklerinin görüldüğü bildirilmiştir. Beyaz maddedeki nöron hücrelerinin mitokondrilerinin yapısı ve işlevindeki değişimlerin, yaşlanan beyaz maddenin serbest radikallere ve iskemiye karşı savunmasız olduğu böylece oksidatif strese karşı oldukça duyarlı olduğu belirtilmektedir.⁸⁵

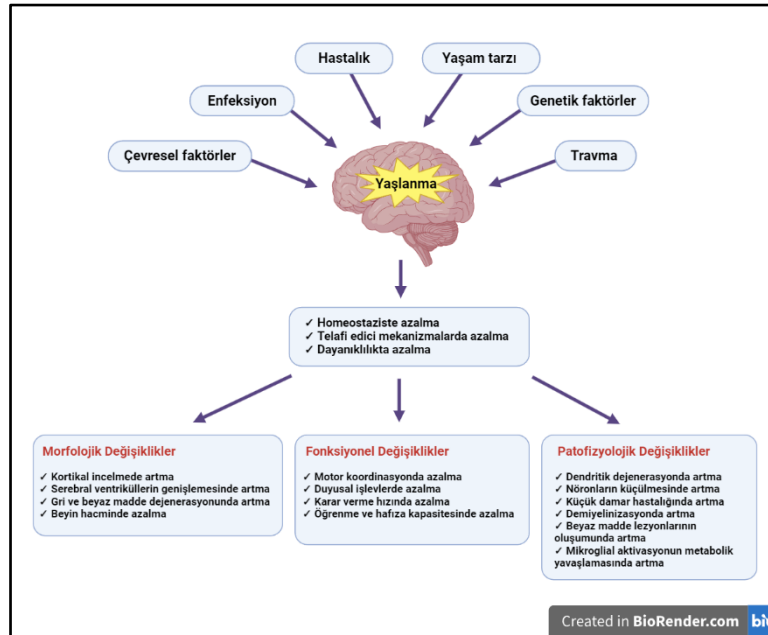
Sirtuinler, yaşlanma sürecinde beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik rollere sahip en önemli protein sınıfı ailesidir. Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD⁺) yardımıyla işlev görürler, metabolik sensörler olarak görev yaparlar ve hücrel homeostazın düzenlenmesine yardımcı olurlar. Memelilerde hücre içerisinde lokalize 7 adet sirtuin (SIRT 1-7) tanımlanmıştır. SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 hücrenin çekirdeğinde bulunur. Belirli koşullar altında SIRT1 çekirdekte sitoplazmaya taşınabilir. SIRT6 heterokromatin ve endoplazmik retikulumda; SIRT7 nükleolusta bulunur. SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 mitokondride bulunur ve spesifik metabolik enzimlerin aktivitesini düzenleyerek oksidatif stresin hafifletilmesine katkıda bulunur. SIRT3, hücre stres altındayken çekirdek ve

mitokondri arasında hareket ederek ROT'ların regülasyonunu sağlamaktadır. SIRT2 sitoplazmada bulunur ancak hücre döngüsünün bazı aşamalarında çekirdekte de görülebilmektedir. SIRT2, nöroinflamatuvar bozuklukların patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynamaktadır.⁸⁶

SIRT1'in nörit büyümesi, akson gelişimi, dentritik dallanmayı desteklediği⁸⁷, öğrenme ve hafızayı düzenlediği⁸⁸, hipokampüste sinaptik plastisiteyi regüle ettiği belirtilmektedir.⁸⁹ Alzheimer hastalığı ve Huntington hastalığının fare modellerinde SIRT1'in nöroprotektif etkilerinin olduğu ve bilişsel işlevleri desteklediği rapor edilmiştir.^{90,91} SIRT2'nin ise yaşlanma, miyelin oluşumu, otofaji ve inflamasyon gibi biyolojik süreçleri modüle ettiği gösterilmiştir.^{92,93} Yaşlanma hızlandırılmış bir fare modelinde (SAMP8) erken SIRT2 inhibisyonunun nöroinflamasyonu önlediği ve glial fibriller asidik protein (GFAP), IL-1 β , IL-6, TNF- α seviyelerinde azalmanın gözlemlendiği belirtilmiştir. Burada erken SIRT2 inhibisyonunun yaşa bağlı bilişsel eksiklikleri, nöroinflamasyonu ve Alzheimer hastalığının ilerlemesini önlemede faydalı olabileceği ve demansla bağlantılı diğer hastalıkların tedavisi için de potansiyel bir terapötik hedef olabileceği bildirilmiştir.⁹⁴ Ayrıca SIRT2'nin, Parkinson hastalığının hücresel ve hayvan modellerinde nöronal dejenerasyonda rol oynadığı; SIRT2'nin kimyasal inhibisyonunun, nöronları alfa-sinüklein kaynaklı toksisiteden kurtardığı gösterilmiştir.⁹⁵

SIRT1 aktivitesinin azalmasından kaynaklanan hipotalamik fonksiyonda yaşa bağlı düşüşün sistemik düzeyde yaşlanmaya aracılık ettiği ve memelilerdeki yaşam süresini etkilediği rapor edilmiştir.⁹⁶ Sirtuin aktivitesinin azalmasından kaynaklanan mikrogial aktivasyonun nöroinflamasyonu indükleyerek sinaptik hasara ve nöronal ölüme yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca sirtuinlerin, mikrogial aktivasyonla birlikte sitokin üretiminin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmektedir. IL-1 β ekspresyonundaki artış, yaşlı beyinde artmış mikrogial aktivasyonu teşvik etmektedir. SIRT1'in mikrogia'nın yaşlanmasıyla azaldığı ve mikrogial SIRT1 eksikliğinin farelerde IL-1 β yukarı regülasyonu vasıtasıyla yaşlanma veya tau aracılı bellek eksikliklerinde bir rolü olduğu gösterilmiştir. Mikrogliadaki SIRT1 ve SIRT2'nin, yaşlı beyinde IL-1 β vasıtasıyla sitokin üretimini düzenleyebileceği böylece yaşlanma sürecinin regülasyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.^{97,98} SIRT3'ün, mitokondriyal Ca²⁺ homeostazını ve mitokondriyal biyogenezi düzenleyerek H₂O₂ kaynaklı oksidatif stres altında serebral kortikal nöronları koruduğu gösterilmiştir.⁹⁹ Ayrıca SIRT3'ün kalori kısıtlamasıyla birlikte iç kulakta koklear hücre ölümünü ve yaşa bağlı işitme kaybını önlemede önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁰ Sirtuinlerin KBB geçirgenliği ve mikrogial fagositozda rol oynayıp oynamadığı ise belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Ayrıca, sirtuinlerin suprakiazmatik çekirdek vasıtasıyla sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde, hipotalamus vasıtasıyla vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve opiatlara (bağımlılık yaratan bir ilaç sınıfı) bağımlılık tepkilerinin regülasyonunda önemli roller üstlendiği bildirilmiştir.¹⁰¹

Yaşlanma sürecinde tek bir parametrenin beyin yaşlanmasını tahmin etmek için yeterli olmadığı unutulmamalıdır. Bu süreçte pek çok faktör söz konusu olduğundan beyin yaşlanmasını daha etkili bir şekilde anlayabilmek için birçok parametrenin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür toplu parametreler, beynin mekanizmasını ve belirteçlerini bütünsel, sistemik ve çok boyutlu bir perspektiften anlamamızı sağlayacaktır.



Şekil 3: Beyin yaşlanmasını etkileyen faktörler ve biyolojik belirteçleri¹⁰²

Sonuç

Beyin yaşlanma sürecinden en fazla etkilenen organlardan biridir. Son 20 yıl içerisinde yaşlanmanın mekanizmasını anlamada çok önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Yaşlanmanın birçok faktörden etkilenmesi bu sürecin karmaşıklığını hala korumaktadır. Beyin yaşlanmasının, ailelere ve topluma büyük bir yük olduğu ve aynı zamanda büyük bir halk sağlığı sorununu olan Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için en büyük risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte beyinde meydana gelen bu değişikliklerin anlaşılması ilerleyen süreçte Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların mekanizmasını anlamada önem bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle, hastalığın önlenmesi ya da başlangıcının geciktirilmesi için beyin yaşlanmasına müdahale etmek gerekmektedir. Bu amaca ulaşmak için, beyin yaşlanmasına yönelik spesifik, sistemik ve pragmatik biyobelirteçlerin keşfedilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nature reviews. Neurology, 2019; 15(10): 565–581.
2. Youssef SA, Capucchio MT, Rofina JE, et al. Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases. Vet Pathol. 2016; 53(2): 327-48.
3. Lull ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. Neurotherapeutics. 2010; 7(4): 354-65.
4. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. Mech Ageing Dev. 2021; 200: 111575.
5. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. Biol Rev Camb Philos Soc. 1990; 65(3): 375-98.
6. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. Clin Interv Aging. 2007; 2(3): 401-12.
7. Weinert BT, Timiras PS. Invited review: Theories of aging. J Appl Physiol. 2003; 95(4): 1706-16.

8. Sastre J, Pallardó FV, García de la Asunción J, Viña J. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Radic Res.* 2000; 32(3): 189-98.
9. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest.* 2013; 123(3): 951-7.
10. Barja G. Free radicals and aging. *Trends in Neurosciences.* 2004; 27(10): 595-600.
11. Xia S, Zhang X, Zheng S, et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *Journal of Immunology Research.* 2016; 2016(1): 1-12.
12. Chung HY, Kim HJ, Kim JW, et al. The inflammation hypothesis of aging – Molecular modulation by calorie restriction. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 928: 327–35.
13. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009; 3(1): 73-80.
14. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging–An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244–54.
15. Epelbaum J, Terrien J. Mini-review: Aging of the neuroendocrine system: Insights from nonhuman primate models. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020; 100:109854.
16. Gupta D, Morley JE. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging. *Compr Physiol.* 2014; 4(4): 1495-510.
17. Mohan A, Mather KA, Thalamuthu A et al. Gene expression in the aging human brain: an overview. *Curr Opin Psychiatry.* 2016; 29(2): 159-67.
18. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153(6): 1194-217.
19. Klump BM, Schmidt JC. Advances in understanding telomerase assembly. *Biochem Soc Trans.* 2023; 51(6): 2093-2101.
20. Artandi SE. Telomeres, telomerase, and human disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(12): 1195-7.
21. Shay JW, Wright WE. Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol.* 1996; 8(1): 66-71.
22. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature.* 2011; 469(7328): 102-6.
23. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med.* 2012; 4(8): 691-704.
24. Zhang P, Dilley C, Mattson MP. DNA damage responses in neural cells: Focus on the telomere. *Neuroscience.* 2007; 145(4): 1439-48.
25. Lee J, Jo YS, Sung YH et al. Telomerase Deficiency Affects Normal Brain Functions in Mice. *Neurochem Res.* 2010; 35: 211–218.
26. Zhang J, Kong Q, Zhang Z, et al. Telomere dysfunction of lymphocytes in patients with Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol.* 2003; 16(3): 170-6.
27. Honig LS, Schupf N, Lee JH, et al. Shorter telomeres are associated with mortality in those with APOE epsilon4 and dementia. *Ann Neurol.* 2006; 60(2): 181-187.
28. Blinkouskaya Y, Weickenmeier J. Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Mech Eng.* 2021; 7: 705653.
29. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol.* 1978; 4(4): 345-56.
30. Ho KC, Roessmann U, Straumfjord JV, Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, race, and age. *Arch Pathol Lab Med.* 1980; 104(12): 635-639.
31. Svennerholm L, Boström K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol.* 1997; 94(4): 345-52.
32. Teissier T, Boulanger E, Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Rev Neurol.* 2020; 176(9): 649– 660.
33. Hedman AM, van Haren NEM, Schnack HG, et al. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2012; 33(8): 1987–2002.
34. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci.* 2003; 23(8): 3295–3301.

35. Brody H. Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1955; 102(2): 511–556.
36. Haug H, Kühl S, Mecke E, et al. The significance of morphometric procedures in the investigation of age changes in cytoarchitectonic structures of human brain. *J Hirnforsch.* 1984; 25(4): 353–374.
37. Gómez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997; 41(1): 17–24.
38. Peters A. The absence of significant neuronal loss from cerebral cortex with age. *Neurobiol Aging.* 1993; 14(6): 657–658.
39. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344(8925): 769–772.
40. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell.* 2007; 6(3): 275–284.
41. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage.* 2001; 14(1 Pt 1):21-36.
42. Taki Y, Kinomura S, Sato K, et al. A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol Aging.* 2011; 32(5): 907–915.
43. Fjell AM, Westlye LT, Grydeland H, et al. Accelerating cortical thinning: unique to dementia or universal in aging? *Cereb Cortex.* 2014; 24(4): 919–934.
44. Lamballais S, Vinke EJ, Vernooij MW, et al. Cortical gyrification in relation to age and cognition in older adults. *NeuroImage.* 2020; 212: 116637.
45. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging.* 2012; 33(3): 617.e1–617.e9.
46. Madan CR. Age-related decrements in cortical gyrification: Evidence from an accelerated longitudinal dataset. *Eur J Neurosci.* 2021; 53(5):1661-1671.
47. Storsve AB, Fjell AM, Tamnes CK, et al. Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci.* 2014; 34(25): 8488-8498.
48. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010; 21(3): 187–221.
49. Liu H, Yang Y, Xia Y, et al. Aging of cerebral white matter. *Ageing Res Rev.* 2017; 34, 64–76.
50. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology.* 2009; 72(22): 1906–1913.
51. Salat DH, Tuch DS, Greve DN, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging.* 2005; 26(8): 1215–1227.
52. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience.* 2014; 276: 187–205.
53. Peters A, Verderosa A, Sethares C. The neuroglial population in the primary visual cortex of the aging rhesus monkey. *Glia.* 2008; 56(11): 1151–1161.
54. Peters A. The effects of normal aging on myelinated nerve fibers in monkey central nervous system. *Front Neuroanat.* 2009; 3: 11.
55. Shook BA, Lenington JB, Acabchuk RL, et al. Ventriculomegaly associated with ependymal gliosis and declines in barrier integrity in the aging human and mouse brain. *Aging Cell.* 2014; 13: 340–350.
56. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, et al. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol.* 1994; 51(9): 874–887.
57. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cereb Cortex.* 2000; 10(5): 464-72.
58. Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. Microvascular plasticity in aging. *Ageing Res Rev.* 2003; 2(2): 149–168.
59. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011; 37(1): 56-74.

60. Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE. Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci*. 2019; 30(6): 573-580.
61. Galvan V, Jin K. Neurogenesis in the aging brain. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(4): 605-10.
62. Ahlenius H, Visan V, Kokaia M, et al. Neural stem and progenitor cells retain their potential for proliferation and differentiation into functional neurons despite lower number in aged brain. *J Neurosci*. 2009; 29(14): 4408-19.
63. Enwere E, Shingo T, Gregg C, et al. Aging Results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J Neurosci*. 2004; 24: 8354-8365.
64. Zhang H, Li J, Ren J, et al. Single-nucleus transcriptomic landscape of primate hippocampal aging. *Protein Cell*. 2021; 12(9): 695-716.
65. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res*. 2006; 157: 81-109.
66. Caserta MT, Bannon Y, Fernandez F, et al. Normal brain aging clinical, immunological, neuropsychological, and neuroimaging features. *Int Rev Neurobiol*. 2009; 84: 1-19.
67. Lee P, Kim J, Williams R, et al. Effects of aging on blood brain barrier and matrix metalloproteases following controlled cortical impact in mice. *Exp Neurol*. 2012; 234(1): 50-61.
68. Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, et al. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun Ageing*. 2015;12: 2.
69. Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*. 2009; 23(3): 309-17.
70. Perry VH, Matyszak MK, Fearn S. Altered antigen expression of microglia in the aged rodent CNS. *Glia*. 1993; 7(1): 60-7.
71. Stichel CC, Luebbert H. Inflammatory processes in the aging mouse brain: participation of dendritic cells and T-cells. *Neurobiol Aging*. 2007; 28(10): 1507-21.
72. Letiembre M, Hao W, Liu Y, et al. Innate immune receptor expression in normal brain aging. *Neuroscience*. 2007; 146(1): 248-54.
73. Griffin R, Nally R, Nolan Y, et al. The age-related attenuation in long-term potentiation is associated with microglial activation. *J Neurochem*. 2006; 99(4): 1263-72.
74. Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado AR, et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron*. 2013; 78(4): 631-43.
75. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular junction formation, aging, and disorders. *Annu Rev Physiol*. 2018; 80: 159-188.
76. Peters A. Structural changes that occur during normal aging of primate cerebral hemispheres. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26(7): 733-41.
77. Panagiotou M, Michel S, Meijer JH, Deboer T. The aging brain: sleep, the circadian clock and exercise. *Biochem Pharmacol*. 2021; 191: 114563.
78. Satoh A, Imai SI, Guarente L. The brain, sirtuins, and ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(6): 362-374.
79. Hinman JD, Abraham CR. What's behind the decline? The role of white matter in brain aging. *Neurochem Res*. 2007; 32(12): 2023-31.
80. Sloane JA, Hinman JD, Lubonia M, et al. Age-dependent myelin degeneration and proteolysis of oligodendrocyte proteins is associated with the activation of calpain-1 in the rhesus monkey. *J Neurochem*. 2003; 84(1): 157-68.
81. Hinman JD, Peters A, Cabral H, et al. Age-related molecular reorganization at the node of Ranvier. *J Comp Neurol*. 2006; 495(4): 351-62.
82. Ravera S, Bartolucci M, Cuccarolo P, et al. Oxidative stress in myelin sheath: The other face of the extramitochondrial oxidative phosphorylation ability. *Free Radic Res*. 2015; 49(9): 1156-64.
83. Mavroudis IA, Manani MG, Petrides F, et al. Age-related dendritic and spinal alterations of pyramidal cells of the human visual cortex. *Folia Neuropathol*. 2015; 53(2): 100-10.

84. Liu RH, Bertolotto C, Engelhardt JK, Chase MH. Age-related changes in soma size of neurons in the spinal cord motor column of the cat. *Neurosci Lett*. 1996; 211(3): 163-6.
85. Stahon KE, Bastian C, Griffith S, et al. Age-Related Changes in Axonal and Mitochondrial Ultrastructure and Function in White Matter. *J Neurosci*. 2016; 36(39): 9990-10001.
86. Fan Z, Bin L. Will Sirtuin 2 Be a Promising Target for Neuroinflammatory Disorders? *Front. Cell. Neurosci*. 2022; 16:915587.
87. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*. 2014; 81(3): 471-83.
88. Gao J, Wang WY, Mao YW, et al. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*. 2010; 466(7310): 1105-9.
89. Michán S, Li Y, Chou MM, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2010; 30(29): 9695-707.
90. Jiang M, Wang J, Fu J, et al. Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nat Med*. 2011; 18(1): 153-8.
91. Jeong H, Cohen DE, Cui L, et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat Med*. 2011; 18(1): 159-65.
92. Puigoriol-Illamola D, Martínez-Damas M, Griñán-Ferré C, Pallàs M. Chronic Mild stress modified epigenetic mechanisms leading to accelerated senescence and impaired cognitive performance in mice. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3): 1154.
93. Lu W, Wang Q, Xu C, et al. SUMOylation is essential for Sirt2 tumor-suppressor function in neuroblastoma. *Neoplasia*. 2021; 23(1):129-139.
94. Diaz-Perdigon T, Belloch FB, Ricobaraza A, et al. Early sirtuin 2 inhibition prevents age-related cognitive decline in a senescence-accelerated mouse model. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45(2): 347-357.
95. Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science*. 2007; 317(5837): 516-9.
96. Ramadori G, Coppari R. Does hypothalamic SIRT1 regulate aging?. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3: 325-328.
97. Cho SH, Chen JA, Sayed F, et al. SIRT1 deficiency in microglia contributes to cognitive decline in aging and neurodegeneration via epigenetic regulation of IL-1 β . *J Neurosci*. 2015; 35(2): 807-18.
98. Pais TF, Szegő ÉM, Marques O, et al. The NAD-dependent deacetylase sirtuin 2 is a suppressor of microglial activation and brain inflammation. *EMBO J*. 2013; 32(19): 2603-16.
99. Dai SH, Chen T, Wang YH, et al. Sirt3 protects cortical neurons against oxidative stress via regulating mitochondrial Ca²⁺ and mitochondrial biogenesis. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(8): 14591-609.
100. Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell*. 2010; 143(5): 802-12.
101. Satoh A, Imai S. Systemic regulation of mammalian ageing and longevity by brain sirtuins. *Nat Commun*. 2014; 5: 4211.
102. Aging Biomarker Consortium, Bao H, Cao J, et al. Biomarkers of aging. *Sci China Life Sci*. 2023; 66: 893-1066.